

冬凌草化学成分和药理活性研究进展

郭 萍^{1,2}, 李玉山², 郭远强^{1*}

1 南开大学药学院, 天津 300071;

2 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

摘 要: 早在 20 世纪 70 年代, 冬凌草良好的抗癌活性就引起了人们关注, 进一步研究发现, 冬凌草中含有萜类、生物碱、甾体、黄酮、挥发油、氨基酸、有机酸、单糖等成分, 并具有抗肿瘤、抗菌消炎、免疫增强、抗氧化、抗突变、降压等药理作用。本文对冬凌草的化学成分、药理作用进行了综述, 为该植物的进一步开发奠定基础。

关键词: 化学成分; 药理活性; 冬凌草

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 02-0144-04

Advances in studies on chemical constituents of *Rabdosia rubescens* and their pharmacological activities

GUO Ping^{1,2}, LI Yu-shan², GUO Yuan-qiang^{1*}

1 College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071;

2 School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016

Abstract: Since 1970s, much attention has been paid to *Rabdosia rubescens* because of its antitumor activity. The deeper research showed that the chemical constituents from *Rabdosia rubescens* include terpenoids, steroids, flavonoids, alkaloids, volatile oils, amino acids, glucoses and organic acids with many different activities including antitumor activity, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity, immunological activity, antioxidant activity, antimutation activity and hypotensive effects. In this paper, the chemical constituents isolated from *Rabdosia rubescens*, including the biological activities in this plant have been reviewed.

Key words: chemical constituents; pharmacological activities; *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara

冬凌草系唇形科植物碎米桠 *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara 的全草, 主要分布在于河南及黄河流域以南。其味甘苦, 性微寒。有清热解毒、消炎止痛, 健胃活血等功能, 主要用于咽喉肿痛、扁桃腺炎、蛇虫咬伤等症^[1]。该植物抗肿瘤作用良好, 毒性不明显, 被誉为“紫杉醇第二”, 并被《中国药典》1977 年版收载。本文主要介绍了冬凌草的化学及药理研究状况, 为该植物的进一步研究提供参考。

1 化学成分研究

冬凌草中含有单萜、二萜、三萜等萜类化合物, 此外还含有挥发油、甾体、黄酮、生物碱、氨基酸、有机酸、单糖等成分。

1.1 二萜类成分

二萜类成分是冬凌草的主要成分, 主要骨架构型包括对映贝壳杉烷型 (ent-kaurane) 和螺断贝壳杉烷型 (seco-ent-kaurane) 2 大类。对映贝壳杉烷型二萜包括: 冬凌草甲素 (oridonin)^[2]、冬凌草乙素 (ponicidin)、冬凌草丙素 (rubescensin C)、lasiodonin、suimiyain A、eEffusanin E、冬凌草丁素 (rubescensin D)、冬凌草戊素 (rubescensin E)、鲁山冬凌草甲素、鲁山冬凌草乙素、鲁山冬凌草丙素、鲁山冬凌草丁素、鲁山冬凌草戊素、信阳冬凌草甲素、信阳冬凌草乙素^[3]、lasiodonin acetone^[4]、16, 17-exoepoxide-oridonin、11, 15-O, O-diacetyl-rabdoternins D^[5]; 螺断贝壳杉烷型二萜包括: 卢氏

收稿日期: 2010-02-05

作者简介: 郭萍, 在读博士研究生;

* 通讯作者 郭远强, 南开大学副教授, 主要从事天然药物化学研究。Tel: (022) 23502595, E-mail: victgyq@nankai.edu.cn

冬凌草甲素 (ludongnin A)、卢氏冬凌草乙素 (ludongnin B)、贵州冬凌草素 (guidongnin A)^[3]; 另外还存在二萜二聚体双冬凌草丁素^[6]和二萜形成的糖苷 enmenolide^[3]等。

1.2 生物碱类

冬凌草中的生物碱包括: 冬凌草碱 (donglingine)^[7]、aurantiamide acetate^[8]、N-(2-氨基酰基-苯基)-2-羟基苯甲酰胺-5-O-β-D-阿洛糖苷

(N-(2-aminoformyl-phenyl)-2-hydroxybenzamide-5-O-β-D-allopyranoside)^[9]、2-氨基-3-苯丙基 2-苯甲酰氨基-3-利胆醇酯 (2-amino-3-phenylpropyl-2-benzamido-3-phenylpropanoate)^[10]、2'-乙酰氨基-3'-苯基丙基-2-苯甲酰氨基-3-苯基丙酸酯^[11]、4-乙酰氨基丁酸^[9]、黄嘌呤、7-羟基-4(1H)-喹啉酮^[7]。冬凌草中的生物碱多具有酰胺键、主要生物碱结构如图1所示。

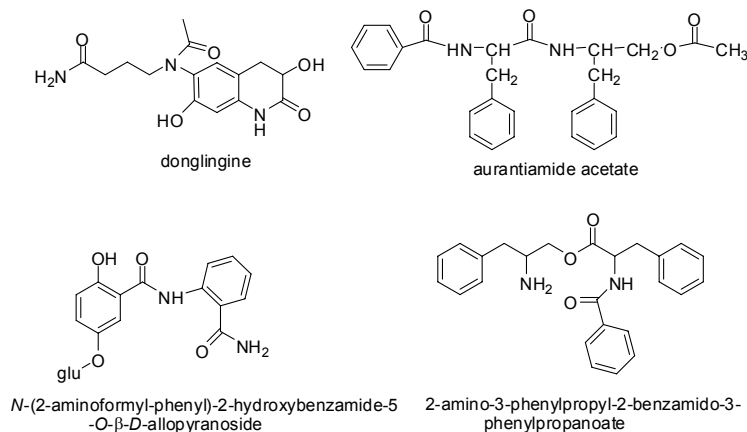


图1 冬凌草主要生物碱结构

Fig. 1 Structures of main alkaloids from *R. rubescens* (Hemsl.)

1.3 单萜及挥发油

冬凌草中含有大量挥发油, 多为单萜及长链烃类, 如 α-蒎烯、β-蒎烯、柠檬烯、1,8-桉叶素、对-聚伞花素、壬醛、癸醛、β-榄香烯、棕榈酸^[3]、三十三烷、角鲨烯^[9]等。

1.4 黄酮类成分

冬凌草中的黄酮类成分包括: 5,4'-二羟基-6,7,8,3'-四甲氧基黄酮、槲皮素^[11]、蓟素、胡麻素^[3]、5,3',4'-三羟基-6,7-二甲氧基黄酮^[12]、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素甲醚^[13]等。

1.5 三萜、甾体类成分

包括 α-香树脂醇、α-香树脂素、熊果酸、2β-羟基熊果酸、β-谷甾醇、β-胡萝卜苷^[3]、β-香树脂醇、2β-羟基齐墩酸^[6]、齐墩果酸^[13]、木栓酮^[9]、豆甾醇^[12]等。

1.6 有机酸、氨基酸、糖类成分

冬凌草中的有机酸有 1,5-二-(3,4-二羟基苯基)-乙烯醚、3-(3,4-二羟基苯基)-2-异丙氧基-丙酸、邻苯二甲酸双-(2-乙基己基)酯^[7]、咖啡酸、水杨酸、迷迭香酸、迷迭香酸甲酯^[14]、阿魏酸、丹参素甲正丁酯、3,4-二羟基苯乳酸^[15]、香草酸、原

儿茶醛^[11]、(10Z,14Z)-9,16-二羰基-10,12,14-三烯-十八碳酸^[6]等; 此外冬凌草中还含有 α-D-呋喃果糖^[15]、葡萄糖、甘露糖等单糖^[16]及大量多糖^[17]、氨基酸等。

2 药理活性

2.1 抗肿瘤作用

2.1.1 抗肿瘤作用研究现状

抗肿瘤作用是冬凌草最重要药理作用, 冬凌草中的许多二萜类成分对癌细胞都有抑制作用, 其中最主要抗癌活性成分为冬凌草甲素 (ORI)^[18]和冬凌草乙素 (PON)^[19], 一些多糖类物质也具有抗肿瘤活性^[17]。体外实验表明, 冬凌草对 20 多种肿瘤细胞等都有较强抑制作用。冬凌草甲素可以诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡, 采用形态学观察, DNA 凝胶电泳及 LDH 法对 ORI 作用后的 HeLa 细胞变化进行观察, 结果发现 ORI 能显著诱导 HeLa 细胞发生凋亡, 其作用呈明显的量效关系和时间依赖性。形态学观察可见凋亡小体的形成, 琼脂糖凝胶电泳可见凋亡典型的 DNA 梯带; caspase-1 和-3 抑制剂能抑制 ORI 诱导 HeLa 细胞的凋亡, 68.7 μmol/L ORI 作用 HeLa 细胞 12 h 使 caspase-3 的活力提高 2 倍,

大剂量 (137.4 $\mu\text{mol/L}$) 时, ORI 诱导 HeLa 细胞坏死的程度强于凋亡, 结果提示 ORI 诱导 HeLa 细胞的凋亡可能启动 caspase 途径^[20]; ORI 还能诱导人表皮样癌 A431 细胞凋亡, 在表皮生长因子受体 (EGFR) 过度表达的 A431 细胞中加入 ORI, 可激活 caspase-3, 促进细胞色素 C 的增多, 上调线粒体跨膜电位电势并抑制 PTK 活性, 这些都导致了 A431 细胞的凋亡^[21]; 另有研究表明, PON 在体外可以诱导肺癌细胞 A549 和 GLC-82 的凋亡, 其作用机制是使 Bcl-2 家族蛋白中促凋亡蛋白 Bax 表达上调, 抗凋亡蛋白 Bcl-xL 表达下调, 激活 caspase-3、caspase-8、caspase-9, 引起细胞凋亡^[22]; 体外实验研究表明, ORI 和 PON 在 1.8~7.5 g/mL 浓度范围内可抑制前列腺癌细胞 (LNCaP、DU145、PC3)、乳腺癌细胞 (MCF-7、MDA-MB231)、肺癌细胞 (NSCL、NCI-H520、NCI-H460、NCI-H1299)、白血病细胞 (NB4)、多形性恶性胶质瘤 (U118、U138) 的生成^[23]。

2.1.2 抗肿瘤作用机制

冬凌草甲素体外抗肿瘤的分子机制可能包括: 阻遏细胞周期、下调端粒酶活性、抑制细胞膜钠泵活性、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转多药耐药等^[24], 对一种肿瘤细胞的抑制, 可能是一种或多种机制共同作用的结果。同时 ORI 促使肿瘤细胞凋亡的过程是个复杂的过程, 研究表明 ORI 不但能诱导人宫颈癌 HeLa 细胞的凋亡, 同时又能使 HeLa 细胞自噬, 拮抗这种凋亡^[25]。

2.2 抗炎、抗菌作用

冬凌草甲素对小神经胶质细胞引起的致炎作用和神经功能紊乱有调节作用, 用脂多糖对大鼠小神经胶质细胞进行刺激, 结果发现冬凌草甲素可以通过减少 NO、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 释放停止或减轻炎症反应, 同时抑制 DNA 与逆转录酶因子 NF- κ B 结合, 另外冬凌草甲素对神经营养因子有正调节作用^[26]。研究还发现冬凌草甲素对金黄色葡萄球菌及甲、乙型溶血性链球菌有明显抗菌作用^[3]。

2.3 免疫增强作用

冬凌草多糖具有抗肿瘤作用及其免疫活性, 采用体内抑制实验对冬凌草多糖的抗肿瘤活性进行了研究, 结果随着冬凌草多糖浓度的提高, 体外对艾氏腹水癌细胞的细胞毒作用逐渐增强; 体内对小鼠 S180 肿瘤的抑制率为 35%。冬凌草多糖体外对

刀豆素 A (ConA) 诱导的 T 淋巴细胞增殖以及脂多糖诱导的 B 淋巴细胞增殖均有促进作用。冬凌草多糖对肿瘤细胞的抑制作用可能与其免疫增强作用有关^[17]。

2.4 抗氧化作用

冬凌草甲素 40 $\mu\text{mol/L}$ 抑制铁-半胱氨酸 (Fe^{2+} -Cys) 引起的肝线粒体 MDA 形成, 并呈剂量依赖关系。冬凌草甲素 160 $\mu\text{mol/L}$ 抑制肝线粒体膜流动性下降^[27]。冬凌草甲素能明显清除黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统产生的超氧自由基以及 Fenton 反应中的羟自由基。170 $\mu\text{mol/L}$ 对超氧自由基和羟自由基的清除率分别为 49.4% 和 75.2%。冬凌草甲素对多形核白细胞 (PMN) 呼吸爆发时产生活性自由基同样显示明显清除作用^[28]。

2.5 其他

冬凌草还具有降压作用^[29]和抗突变作用^[30]。

3 结语

冬凌草的化学成分和药理活性还在不断的探索研究中, 一方面要对该植物的化学成分进一步探索, 以期得到更多有价值的活性成分; 另一方面要对其药理作用更深入的研究, 为新药的开发奠定基础。

参考文献:

- [1] 南京中医药大学. 中药大辞典 (第二版) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [2] 刘 净, 谢 韬, 魏秀丽, 等. 冬凌草化学成分的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(1): 25-27.
- [3] 刘 净, 梁敬钰, 谢 韬. 冬凌草研究进展 [J]. 海峡药学, 2004, 16(2): 1-7.
- [4] 张海艳, 赵天增, 郭 唯, 等. Lasiodonin Acetonide 的 NMR 数据解析 [J]. 波谱学杂志, 2005, 22(2): 155-162.
- [5] Bai N S, He K, Zhou Z, et al. Ent-kaurane diterpenoids from *Rabdosia rubescens* and their cytotoxic effects on human cancer cell lines [J]. *Planta Med*, 2010, 76(2): 140-145.
- [6] 卢海英, 梁敬钰, 陈 荣, 等. 冬凌草化学成分研究 [J]. 林产化学与工业, 2008, 28(3): 7-12.
- [7] 冯卫生, 李 钦, 郑晓珂, 等. 冬凌草中的一个新生物碱 [J]. 中国天然药物, 2007, 5 (2): 92-95.
- [8] 尹 峰, 梁敬钰, 刘 净. 冬凌草化学成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(4): 302-304.
- [9] 刘 净, 谢 韬, 魏秀丽, 等. 冬凌草化学成分的研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(5): 276-279.
- [10] 吴兆华, 吴宜艳, 曹艳丽, 等. 冬凌草中一个苯丙醇酯

- 新化合物 [J]. 天然产物的研究与开发, 2009, 21(4): 553-555.
- [11] 卢海英, 梁敬钰, 陈 荣, 等. 冬凌草的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(4): 269-271.
- [12] 闫学斌, 雷 萌, 可 钰, 等. 冬凌草的化学成分 [J]. 化学研究, 2006, 17(3): 80-82.
- [13] 吕 芳, 徐筱杰. 冬凌草化学成分研究 [J]. 中药材, 2008, 31(9): 1340-1343.
- [14] 郑晓珂, 李 钦, 冯卫生. 冬凌草中酚酸类化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(5): 335-336.
- [15] 郑晓珂, 李 钦, 冯卫生. 冬凌草水溶性化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(4): 300-302.
- [16] 赵清治, 张延兵, 娄 宪, 等. 冬凌草水溶性成分及氨基酸、无机元素的测定 [J]. 河南医科大学学报, 2000, 5(2): 138-139.
- [17] 王一飞, 江金花, 王庆端, 等. 冬凌草多糖的抗肿瘤及其免疫增强作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(11): 1341-1343.
- [18] 车宪平, 韩瑞发, 周 晶, 等. 冬凌草甲素诱导膀胱癌 MB49 细胞凋亡及机制研究[J]. 中草药, 2008, 39(8): 1219-1222.
- [19] 张俊峰, 刘加军, 陆敏强, 等. 冬凌草甲素抑制人肝癌 BEL-7402 细胞生长及诱导细胞凋亡的机制研究[J]. 中草药, 2006, 37(10): 1517-1521.
- [20] 张春玲, 吴立军, 田代真一, 等. 冬凌草甲素通过激活 caspase 诱导 HeLa 细胞凋亡 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(5): 521-525.
- [21] Li D, Wu L J, Tashiro S I, *et al.* Oridonin induces human epidermoid carcinoma A431 cell apoptosis through tyrosine kinase and mitochondrial pathway [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10 (1): 77-87.
- [22] Liu J, Huang R, Lin D, *et al.* Ponicedin, an ent-kaurane diterpenoid derived from a constituent of the herbal supplement PC-SPES, *Rbdosia rubescens*, induces apoptosis by activation of caspase-3 and mitochondrial events in lung cancer cells *in vitro* [J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(2): 136-148.
- [23] MeadeTollin L C, Wijeratne E M, Kithsiri C D, *et al.* Ponicedin and Oridonin are responsible for the antiangiogenic activity of *Rabdosia rubescens*, a constituent of the herbal supplement PC-SPES [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(1): 2-4.
- [24] 辛庆峰, 陈俊辉. 冬凌草甲素抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 临床药理学, 2008, 14(3): 455-457.
- [25] 崔 侨, 田代真一, 小野寺敏, 等. 冬凌草甲素通过诱导人宫颈癌 HeLa 细胞自噬下调凋亡的机制 [J]. 药理学学报, 2007, 42(1): 35-39.
- [26] Xu Y, Xue Y, Wang Y F, *et al.* Multiple-modulation effects of Oridonin on the production of proinflammatory cytokines and neurotrophic factors in LPS-activated microglia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(3): 360-365.
- [27] 张 予, 王 筠, 徐 霞, 等. 几种香茶菜属二萜化合物对自由基导致粒体损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(1): 6-48.
- [28] 张 予, 王 筠, 楼丽广, 等. 冬凌草甲素对活性氧自由基的清除作用 [J]. 南医学研究, 1999, 8(2): 100-104.
- [29] 李 琦, 刘 洁. 冬凌草甲素对家兔血流动力学的影响及机理研究 [J]. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(2): 128-129.
- [30] 杨胜利, 韩绍印, 张 巧, 等. 冬凌草甲素抗突变性研究 [J]. 癌变, 畸变, 突变, 2001, 13(1): 8-10.